

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 197 12 359 A 1**

(51) Int. Cl. 6:

A 61 L 15/14

A 61 L 15/44

A 61 L 15/22

A 61 F 13/02

A 61 K 35/78

(21) Aktenzeichen: 197 12 359.7
(22) Anmeldetag: 25. 3. 97
(43) Offenlegungstag: 1. 10. 98

(71) Anmelder:

Labtec Gesellschaft für technologische Forschung
und Entwicklung mbH, 40764 Langenfeld, DE

(72) Erfinder:

Antrag auf Nichtnennung

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) System zur Arzneistoffinhalation

(57) Am Körper oder an der Kleidung des Menschen anzubringendes System, welches Substanzen enthält, die bei Körpertemperatur flüchtig sind.

DE 197 12 359 A 1

Beschreibung

Einé Reihe von Arzneistoffen wird durch Inhalation dem Körper zugeführt. Hierunter befinden sich sowohl lokal als auch systemisch wirksame Substanzen. Eine gebräuchliche Applikationsart sind Aerosole, auch Dösier-Aerosole, wie sie z. B. zur pulmonalen Anwendung von Antiasthmatischen oder Kardiaka eingesetzt werden. Auch ist bekannt, bestimmte flüchtige Arzneistoffe in ein Gefäß mit heißem Wasser zu geben und die aufsteigenden Dämpfe einzutauen, wie es z. B. bei Erkältungs-krankheiten geschieht.

All diesen bekannten Anwendungsarten ist jedoch gemeinsam, daß die Dauer der Aufnahme nur relativ kurz ist. Beim Dosieraerosol sind dies Sekunden, beim Dampfbadinhalt ca. 15 Min. Entsprechend hoch ist auch die Menge der Arzneistoffe pro Zeiteinheit, die dem Körper zugeführt wird bzw. die Wirkungsdauer ist nicht besonders lang.

Ebenfalls Stand der Technik ist die Anwendung von Salbenformulierungen, die ätherische Öle enthalten und die der Patient vorwiegend auf der Brust applizieren soll, damit die Wirkstoffe durch die Haut und über die Atemwege in den Körper gelangen. Entsprechende Präparate sind Wick VapoRub® (Wick Pharma), Bronchoforton® (Plantorgan) und Pinimenthol® (Spitzner). Die Dauer der Wirkstofffreisetzung ist bereits länger als bei den anfangs genannten Arzneiformen, allerdings ist sie doch auf ca. 1-2 Stunden begrenzt.

Ein weiteres Problem der Salbenapplikation besteht in der Kontamination der Hände mit den schleimhautreizenden ätherischen Ölen. Um einen Augenkontakt zu vermeiden, ist es unerlässlich, daß der Patient sich nach Anwendung die Hände wäscht.

Um diesen Nachteil zu umgehen, wurden Trägersysteme aus Vlies oder Gewebe entwickelt, die die Wirkstoffe aufnehmen und eine einfache Applikation erlauben. Diese werden entweder in die Nähe des Körpers gelegt (DE 42 04 222, DE 40 07 275, DE 39 11 617, DE 38 23 395) oder auf die Haut aufgeklebt (DE 35 40 515) und setzen dann die ätherischen Öle über einen längeren Zeitraum sowohl zur Hautseite hin als auch in die Atmosphäre frei. In anderen Entwicklungen ist das Wirkstoffreservoir zwischen zwei für den Wirkstoff durchlässige Folien eingeschlossen (DE 39 02 981, DE 32 16 609).

Die Anwendung sowohl von Salben als auch von vorgenannten Systemen bringt die eigentlich für die Inhalation vorgeschencnen Wirkstoffe auch in Kontakt mit der Haut. Die Reizung der Haut durch verschiedene ätherische Öle (Rosmarinöl, Terpentinöl, Campher) ist bekannt und wird sogar zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen ausgenutzt. Bei der Therapie von Erkältungs-krankheiten mit ätherischen Ölen ist diese Begleitwirkung jedoch unerwünscht, läßt sich aber bei den herkömmlichen Salbenzubereitungen und vorgenannten Reservoirsystemen nicht verhindern. Zur Verhinderung dieser möglichen Hautreizung sind Pflastersysteme entwickelt worden, die hauptsächlich mit einer aluminiumbeschichteten Folie versehen sind (PCT/WO 93/00115). Diese Schicht verhindert zuverlässig die Permeation der ätherischen Öle in die Haut, führt jedoch gleichzeitig zu einer unerwünschten Hautreizung oder Ödembildung durch Okklusion.

Eine gut verträgliche Sperrsicht sollte aber eine für ätherischen Öle möglichst geringe und für Wasserdampf (Feuchtigkeit der Haut) möglichst hohe Permeabilität aufweisen. Die vorliegende Erfindung stellt ein System dar, das diese Eigenschaften besitzt. Es handelt sich dabei um ein Reservoir, das die Wirkstoffe aufnehmen kann und das z. B. aus einem Zellstoff- bzw. Kunststoffvlies oder einem geschäumten Kunststoff besteht. Das Reservoir ist auf der Hautseite mit einer Isolierfolie abgedeckt, die für die Wirkstoffe praktisch undurchlässig ist und die auf der zu Haut zugewandten Seite eine Klebeschicht enthält, damit dieses System auf der Haut des Patienten (vorwiegend Brustbereich bzw. Stellen, die die Inhalation der Wirkstoffe gewährleisten) angeheftet werden kann. Als Material für die Isolierfolie sind insbesondere hydrophile Polymere, wie z. B. Polyamid, Polycster, oder Polycarbonat geeignet, die eine geringe Permeabilität für die lipophilen ätherischen Öle aufweisen (s. Tab. 1). Gleichzeitig sind diese Polymere relativ gut für Wasserdampf durchlässig (s. Tab. 2) und führen daher in geringerem Maße zur Okklusion als aluminiumbeschichtete Folien.

Es ist auch möglich, das System nicht auf der Haut sondern – auch im Brustbereich – auf einem Kleidungsstück (z. B. Nachtkleidung) anzubringen. Durch die Körperwärme verflüchtigen sich allmählich die im Reservoir enthaltenen Wirkstoffe und werden über die Atmung vom Patienten aufgenommen. Es versteht sich von selbst, daß nur derartige Wirkstoffe eingesetzt werden können, die bei Körpertemperatur flüchtig sind. Hierzu gehören z. B. ätherische Öle, die zur symptomatischen Behandlung von Erkältungs-krankheiten eingesetzt werden. Vorteilhaft ist bei dem erfindungsgemäßen System, die langsame Freisetzung, d. h. Verdunstung, der Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit kann gesteuert werden, indem geeignete Hilfsstoffe, in denen die Wirkstoffe eingebettet werden bzw. mit denen sie gemischt werden, Anwendung finden. Hilfsstoffe dieser Art sind z. B. Polyäthylenglykole verschiedenster Molekulargewichtes oder Hilfsstoffe, die üblicherweise als Salbengrundlage verwendet werden. Auf diese Weise ist es dann möglich, mit niedrigeren Konzentrationen über eine längere Zeitdauer die Atemwege des Anwenders mit den Wirkstoffen in Kontakt zu bringen und diese entweder zu penetrieren und damit systemisch zu wirken, auch eine lokale pulmonale Wirksamkeit zu entfalten.

Ein weiterer Vorteil gegenüber herkömmlichen Salben- oder Vliesformulierungen ist die Vermeidung des Kontaktes von hautreizenden Stoffen mit der Haut. Damit ist eine wesentliche Verbesserung der dermalen Verträglichkeit erreichbar.

Das System kann rechteckig, quadratisch, rund oder von anderer Form sein. Die Abb. 1 zeigt einen Querschnitt, wobei Schicht 5 und 6 für die Funktionalität nicht entscheidend sind, sondern nur eine bessere Handhabung gewährleisten. Diese Abbildung grenzt die Erfindung jedoch nicht ein: so können beispielsweise die Verjüngungen an den Randbereichen fehlen, wenn dies aus Gründen der kostengünstigen Herstellung gewünscht wird.

Beispiel 1

1000 cm² einer beidseitig silikonisierten Polyethylenterephthalat-(PETP)-Folie, 100 µm (Hostaphan® RN 100, Hoechst) werden mit 18,41 g eines handelsüblichen Acrylat-Klebers (Durotak® 387-2753, National, NL-Zutphen; Feststoffgehalt 32,6%) beschichtet, so daß sich ein Flächengewicht von 60 g/m² ergibt. Danach wird mit einer gleich großen PETP-Folie, 15 µm (Hostaphan® RN 15, Hoechst) kaschiert und auf diese Weise die Sperrsicht für die Wirkstoffe ein-

DE 197 12 359 A 1

gebracht. Das entstehende Laminat wird abermals mit o.g. Acrylat-Kleber auf der Seite der Isolierfolie beschichtet und mit einem Saugvlies aus Polyester (Paramoll® N 260/100, Fa. Lohmann) kaschiert. Aus diesem Laminat werden 100 cm² große, rechteckige Pflaster gestanzt. 1,0 g einer Mischung aus Eukalyptusöl und Kiefernadelöl (1 : 1) wird auf dem Saugvlies des Pflasters gleichmäßig verteilt. Das Produkt wird anschließend sofort in einem Vierbandsiegelbeutel aus Aluminium-Verbundfolie (z. B. Papier 50 g/m²/PE 12 µm /Al 12 µm/Surlyn 30 g/m², Danapak, DK-Odense) eingesiegelt.

Beispiel 2

1000 cm² einer beidseitig silikonisierte Polyethylenterephthalat-(PETP)-Folie, 100 µm (Hostaphan® RN 100, Hoechst) werden mit 16,1 g eines Acrylat-Klebers (Durotak® 387-2353, National, NL-Zutphen, Feststoffgehalt 37,2%) beschichtet (Flächengewicht 60 g/m²) und mit einer gleich großen Polycarbonat-Folie, 20 µm (Pokalon transparent, Lonza) kaschiert (Isolierfolie). In einem zweiten Schritt wird eine beidseitig silikonisierte PETP-Folie mit o.g. Acrylat-Kleber beschichtet (Flächengewicht 60 g/m²) und mit einem Trägervlies aus Polyester/Viskose (Akena® G1VP, Orlandi, I-Mailand) kaschiert. Nach Stanzen etwa 100 cm² großer rechteckiger Stücke wird die PETP-Folie entfernt und ein 59 cm² großes, rechteckiges Saugvlies mittig aufgelegt (Paramoll® N 260/100, Lohmann). Hierauf wird 1,0 g einer Mischung aus Eukalyptusöl, Campher und Terpentinöl (2 : 2:1) gleichmäßig verteilt. Beide Lamine werden derart vereinigt, daß das Saugvlies zwischen Isolierfolie und Trägervlies zu liegen kommt. Das Produkt wird anschließend sofort in einem Vierbandsiegelbeutel aus Aluminium-Verbundfolie (z. B. Papier 40 g/m²/OPA 15 µm/Al 9 µm/Barex® 28 µm, Danapak, DK-Odense) eingesiegelt.

Beispiel 3

Auf ein 100 cm² großes, rechteckiges Stück eines selbstklebenden Trägervlies (Nr. 1776, 3M) wird mittig ein 59 cm² großes, rechteckiges Saugvlies aus Polyester (Paramoll® N 260/100, Lohmann, 60 cm²) aufgeklebt. In einem zweiten Schritt werden 1000 cm² einer PTFE-beschichteten Polyethylenterephthalat-(PETP)-Folie, 80 µm (Scotchkap® 1022, 3M) mit 11,8 g eines Acrylat-Klebers (Durotak® 387-2287, National, NL-Zutphen, Feststoffgehalt 51,0%) beschichtet (Flächengewicht 60 g/m²) und mit einer gleich großen Polyamid-Folie, 20 µm (Platilon E, Atochem) kaschiert (Isolierfolie). Aus diesem Laminat werden 100 cm² große Stücke gestanzt. Auf dem Saugvlies werden 1,5 g Eukalyptusöl gleichmäßig verteilt. Beide Lamine werden derart vereinigt, daß das wirkstoffhaltige Saugvlies zwischen Trägervlies und Isolierfolie zu liegen kommt. Das Produkt wird anschließend sofort in einem Vierbandsiegelbeutel aus Aluminium-Verbundfolie (z. B. Papier 50 g/m²/PE 12 µm/Al 12 µm/Surlyn® 30 g/m², Danapak, DK-Odense) eingesiegelt.

Tabelle 1

Durchlässigkeit verschiedener Isolierfolien (50 µm) für ätherische Öle

Polymer	Flux [mg/(m ² *24 h)]	
	Eukalyptol	Campher
Celluloseacetat	200	900
Polyamid 11	< 200	< 200
Polycarbonat	< 200	< 200
LD-PE	360.000	160.000
Polyethylenterephthalat	< 200	< 200
Polypropylen	40.000	11.000
PTFE	< 200	< 200
Polystyrol	nicht beständig	nicht beständig
PVC-hart	nicht beständig	nicht beständig
PVC-weich	nicht beständig	nicht beständig

Tabelle 2

Wasserdampfdurchlässigkeit verschiedener Folien (50 µm)

5	Polymer	Wasserdampfdurchlässigkeit [mg/m ² *24 h]
LD-PE	15 000	
Polyamid	20 000	
Polycarbonat	30 000	
10 Polypropylen	1 000	
Polystyrol	25 000	
Polyethylenterephthalat	3 000	
Polyvinylchlorid	9 000	
Polyvinylidenchlorid	100	

15 Quelle: Rockstroh, O.: Handbuch der industriellen Verpackung, Moderne Industrie (1972)

Patentansprüche

1. System mit bei Körpertemperatur des Menschen flüchtigen Substanzen(Wirkstoffen), das auf dem menschlichen Körper oder der Kleidung angeklebt wird und zwischen einer der Haut zugewandten Schicht und dem Wirkstoffreservoir (= eine die Substanzen enthaltende Schicht) eine Schutzfolie aufweist, die höchstens 10% der im System enthaltenen Wirkstoffe während einer Anwendungsdauer von 12 Stunden hindurchläßt und wobei die Kleberschicht durch eine vor Anwendung zu entfernende Folie zum Schutz abgedeckt ist.
2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die für die Substanzen undurchlässige Schutzfolie aus Polyester, Polyamid, Polypropylen, Polyethylen, Polystyrol, Polycarbonat, Polyurethan oder einem entsprechenden Copolymer besteht.
3. System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die für die Substanzen undurchlässige Schutzfolie aus Polyethylenterephthalat (PETP), Polyamid oder Polycarbonat besteht.
4. System nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer, welches für die Kleberschicht eingesetzt wird, aus 2-Ethylhexylärylat, Methylacrylat, Acrylsäure oder Glycidymethacrylat oder einer Kombination aus genannten Monomeren hergestellt wird.
5. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die den Wirkstoff aufnehmende Schicht aus einem Vlies aus Polyester, Polyamid, Viskose, Baumwolle, Zellstoff oder einer Kombination aus diesen besteht.
6. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir auf der hautabgewandten Seite mit einer Trägerschicht abgedeckt ist.
7. System nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht aus einem Vlies aus Polyester, Polyamid, Viskose, Baumwolle, Zellstoff oder einer Kombination aus diesen besteht.
8. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Anisöl, Fenichelöl, Eukalyptusöl, Terpentinöl, Fichtennadclöl, Kiefern nadclöl, Pfefferminzöl, Menthol, Campher oder eine Mischung aus diesen Substanzen ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

45

50

55

60

65

- Leerseite -

FIG. 1

